Aus dem Hygienischen Institut der Universität Marburg-Lahn
Direktor: Prof. Dr. *W. Pfannenstiel*

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise von Prontosil

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Otto-Alexander Bosse
aus Berlin

Marburg 1935

Druck: Hessischer Verlag Karl Euker, Marburg-Lahn

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 25. Oktober 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. *Pfannenstiel.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Einleitung

Die „Chemo-Therapie" der Streptokokkenerkrankungen ist vor etwa zwei Jahren um ein Mittel bereichert worden, dessen Wirksamkeit bisher allgemeine Anerkennung gefunden hat. Es handelt sich um das Farbstoffpräparat Prontosil, das salzsaure Salz des 4'-Sulfonamid-2', 4'-Diaminoazobenzols*). Hinsichtlich der Verträglichkeit stellt Prontosil eine äußerst indifferente chemische Substanz dar, die selbst in hohen Dosen keinerlei schädigende Wirkung lokaler oder allgemeiner Art hervorruft, und vom Organismus harnfähig gemacht, bereits 36 Stunden nach Verabreichung durch die Nieren völlig aus dem Körper ausgeschieden ist. Dabei kommt es zu einer gelbbraunen bis roten Verfärbung des Urins. Nierenschädigungen sind nie beobachtet worden. Im Tierversuch wurde von *Domagk*[1]) eine ausgesprochene Wirkung auf die Streptokokkensepticämie der Maus festgestellt, und zwar bei peroraler, subkutaner und intravenöser Verabreichung. Bei weiter fortgeführten Versuchen an Kaninchen mit schweren Staphylokokkeninfektionen konnte *Domagk* ebenfalls gute Heilerfolge durch Behandlung mit Prontosil erzielen. Soweit nun das Prontosil bei der Behandlung von Infektionskrankheiten des Menschen Verwendung gefunden hat, liegen besonders günstige Ergebnisse bei Streptokokkenerkrankungen vor, während die Mitteilungen über die Erfahrungen mit Prontosil bei Staphylokokkenerkrankungen recht widersprechend lauten[7])[3]). Über Heilerfolge mit Prontosil bei Pneumonien wird nur vereinzelt berichtet *[Recknagel*[2])*]*.

Eigene Versuche

Auf Grund der veröffentlichten guten therapeutischen Erfolge mit Prontosil habe ich dessen Wirkungsweise tierexperimentell und in vitro untersucht. Es galt festzustellen, ob es sich bei dem Mechanismus des Prontosils um eine vorwiegend direkte chemotherapeutische Beeinflussung des Krankheitserregers handelt im Sinne einer Abtötung, Entwicklungshemmung oder Virulenzabschwächung oder ob bei dem Heileffekt nur eine Beeinflussung des infizierten Organismus und damit eine indirekte Wirkung durch den in seiner Funktion gesteigerten Abwehrapparat erfolgt.

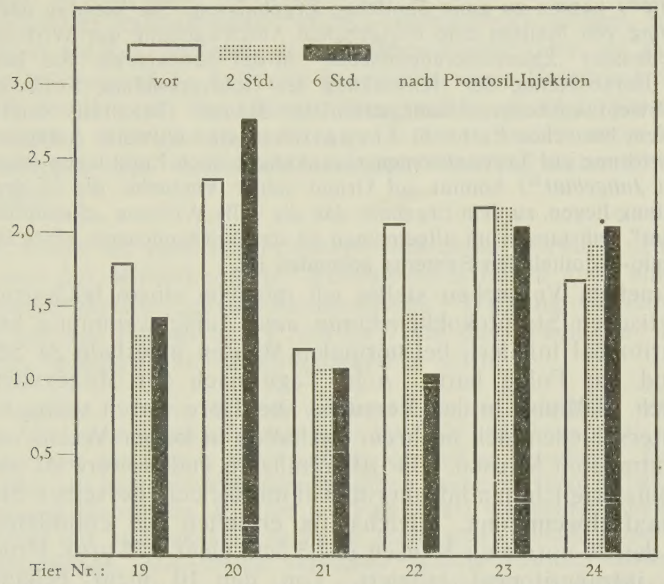
*) Hersteller: I. G. Farbenindustrie A. G.

Die Angaben über gute Heilwirkungen mit Prontosil bei Staphylokokken- ja sogar bei Pneumokokkenerkrankungen veranlaßten mich zunächst, zu untersuchen, inwieweit eine Erhöhung der allgemeinen Widerstandskräfte des Körpers gegen bakterielle Infektionen durch die Prontosilwirkung zustandekommt. Es war daran zu denken, daß, ähnlich wie bei der unspezifischen Reizkörpertherapie, auch Prontosil imstande sein könne, eine günstige Änderung der Immunitätslage des Körpers herbeizuführen. Sehr geeignet zur Überprüfung dieser Frage schien die Auswertung der bakteriziden Kräfte des Blutes gegenüber Staphylokokken zu sein. Zur Messung der durch unspezifische Mittel beeinflußten Blutbakterizidie hat *Wright*[23]) ein Verfahren angegeben, mit dem bereits beachtliche Erfolge erzielt worden sind. Einer Arbeit von *Th. Holsen*[11]) entnehme ich die in kurzen Zügen angegebene Technik, die auch von mir zur Anwendung gelangte.

Man mischt defibriniertes Blut mit einer 480-, 960- und 1920fach verdünnten Staphylokokkenaufschwemmung und läßt dieses Gemisch in kapillare Kammern einlaufen, die man sich nach besonderer Vorschrift aus Objektträgern herstellt. Nach 24stündiger Bebrütung entwickeln sich in den wagerecht aufgestellten Blutkammern, trotz ihres an sich flüssig bleibenden Inhaltes Staphylokokkeneinzelkolonien mit hämolytischen Höfen. Zur Kontrolle wird eine gleiche Menge derselben Staphylokokkenaufschwemmung zu Agarplatten verarbeitet und ebenfalls 24 Stunden bebrütet. Die in den Kontrollagarplatten und in den Blutkammern gewachsenen Kolonien werden ausgezählt. Aus dem Verhältnis der Zahl der in den Kontrollagarplatten und der Zahl der in den Blutkammern gewachsenen Kolonien läßt sich dann der sogenannte bakterizide Index errechnen. Mit Hilfe dieser Methode konnten *A. E. Wright*[23]), *C. Praußnitz* und *Gertrud Meißner*[13]), *L. K. Wolff*[20]) u. a. unter dem Einfluß der Vorbehandlung mit den verschiedensten zur Gruppe der Reizkörper gehörenden Mitteln eine Erhöhung der keimfeindlichen Kraft des Blutes, ausgedrückt durch den bakteriziden Index, feststellen, und zwar soll der Höhepunkt der bakteriziden Kraft des Blutes bereits einige Stunden nach der Injektion des betreffenden Reizkörpers erreicht sein. Völlig analoge Ergebnisse erzielte auch *W. Pfannenstiel*[10]) bei der Prüfung der Serumbakterizidie gegenüber Typhusbazillen nach Proteinkörperinjektionen bei Kaninchen.

Zu meinen Versuchen benutzte ich Kaninchen, deren normalen bakteriziden Index ich kurz vor der Behandlung mit Prontosil festgestellt hatte; 2 und 6 Stunden nach intramuskulärer Injektion von 10 ccm einer 0,25 proz. Prontosillösung prüfte ich dann, ob eine Erhöhung des bakteriziden Index eingetreten sei. Wie aus der Tabelle ersichtlich, lassen die Werte, die ich 2 und 6 Stunden nach der Prontosilinjektion erhielt, nur geringe Schwankungen gegenüber dem Normalwert erkennen, die schwerlich als Wirkung des Prontosils auf den bakteriziden Index zu werten sind. (Siehe Abbildung 1.)

(Abb. 1)



Bei dem Ausfall der Versuche muß berücksichtigt werden, daß diese an gesunden Kaninchen vorgenommen wurden, bei welchen die Steigerung der Bakterizidie über die Norm nur schwer zu erzielen sein dürfte. Es wäre zu erwägen, die Versuche an Tieren zu wiederholen, die in ihrer Allgemeinresistenz z. B. durch Mangelfütterung herabgesetzt worden sind. Ferner ist zu bedenken, daß häufige kleinere Blutentnahmen, wie verschiedentlich nachgewiesen werden konnte *(Pfannenstiel, Holsen)* die Blutbakterizidie schädigen. Die drei an einem Tage vorgenommenen Blutentnahmen mögen also einem etwaigen bakterizidiesteigernden Effekt des Prontosils entgegengewirkt haben. Endlich ist es nicht leicht, wenn nicht unmöglich, den Höhepunkt der Bakterizidiesteigerung nach unspezifischer Vorbehandlung zu erfassen. Häufig wird dieser bei der Blutentnahme noch nicht erreicht oder bereits wieder überwunden sein. Die von mir angestellten Versuche vermochten also keinen Beweis für eine indirekte Wirkung mit Hilfe dieser Methode zu erbringen.

Ich habe daher eine andere Untersuchungsmethode zur Klärung einer etwaigen indirekten Wirkung des Prontosils herangezogen. Ausgehend davon, daß das reticulo-endotheliale System der Milz eine bedeutende Antikörperbildungsstätte darstellt, nahm ich an, daß nach Entfernung der relativ großen Milz bei der Maus die Prontosilheilwirkung mindestens gehemmt wird.

Bieling[12]) hält auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen eine Störung der Antikörperproduktion nach Entmilzung für sicher, wenn er auch nachgewiesen hat, daß das extralienale Reticulo-Endothel eben-

falls bei der Antikörperbildung ausschlaggebend beteiligt ist. *Feldt* und *Schott*[22]) kamen zu ganz ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten nach Entmilzung von Mäusen eine weitgehende Abschwächung der Wirkung verschiedenster „chemotherapeutischer" Mittel beobachten. Sie berichten über Herabsetzung der Heilwirkung der Goldverbindung Solganal bei der Streptokokkensepticämie entmilzter Mäuse. Gleichfalls konnten sie bei dem basischen Farbstoff Trypaflavin eine teilweise Aufhebung der Heilwirkung auf Trypanosomenerkrankungen nach Entmilzung feststellen. Auch *Jungeblut*[22]) kommt auf Grund seiner Versuche, die in derselben Richtung liegen, zu dem Ergebnis, daß die volle Wirkung „chemotherapeutischer" Substanzen im allgemeinen an das Vorhandensein eines intakten reticulo-endothelialen Systems gebunden ist.

Zu meinen Versuchen stellte ich mir von einem hochvirulenten hämolytischen Streptokokkenstamm eine Aufschwemmung her, die intraperitoneal injiziert, bei normalen Mäusen innerhalb 24 Stunden den Tod zur Folge hatte. Acht Tage nach der Milzexstirpation nahm ich 10 Mäuse in den Versuch. Die Tiere waren völlig munter und unterschieden sich in ihrem Verhalten in keiner Weise von den nicht entmilzten Mäusen. Die 10 entmilzten und weitere 20 normale Tiere infizierte ich nun intraperitoneal mit 0,2 ccm derselben Streptokokkenaufschwemmung. Gleichzeitig erhielten die entmilzten und 10 von den 20 normalen Mäusen je 1,5 ccm einer 0,25 proz. Prontosillösung intraperitoneal injiziert. Von den 10 nicht behandelten Tieren, die als Kontrollen dienten, starben bereits innerhalb von 12 Stunden 9. Das zehnte Tier war schwer krank und starb nach 24 Stunden. Von den 10 nicht entmilzten aber behandelten Tieren waren nach 24 Stunden 3 tot, 1 krank, 6 munter. Nach 4mal 24 Stunden waren sämtliche entmilzten Tiere gestorben, während von den nicht entmilzten, aber behandelten Tieren 4 tot, die anderen 6 dagegen munter waren. Im Herzblut der verendeten Mäuse wurden jedesmal hämolytische Streptokokken festgestellt.

Tabelle I

Entmilzungsversuche

	12	24	2×24	3×24	4×24 Std.
10 Kontrolltiere infiz. mit Streptokokken	k + + + + + + + + +	+			
10 Tiere mit Streptok. infiz. + 1,5 ccm Prontosil	m m m m m m m m m k	m m m m m m k + + +	m m m m m m k +	m m m m m m +	m m m m m m
10 Tiere entmilzt mit Streptok. infiz. + 1,5 ccm Prontosil	m m m m m m m m m k k	m m m m m k k + + +	m m k k k + +	k k + + +	+ +

Zeichen: m munter; k krank; + tot.

Unter weitgehender Berücksichtigung eines kompensatorischen Eintretens der extralienalen reticulo-endothelialen Zellen, fällt die zumindest starke Hemmung der Prontosilheilwirkung bei den entmilzten Mäusen auf, so daß man geneigt ist, diese Hemmung auf den Fortfall der Milz als Antikörperbildungsstätte zurückzuführen. Danach scheint sich die Heilwirkung des Prontosils unter starker Mitbeteiligung des reticulo-endothelialen Stoffwechselapparates zu vollziehen.

Um neben der eben beschriebenen indirekten Wirkung des Prontosils und der Mitwirkung der Reticulo-Endothelien auch eine etwa vorhandene direkte „chemotherapeutische" Wirkung nachzuweisen, prüfte ich den Einfluß von Prontosil auf das Wachstum und die Virulenz hämolytischer Streptokokken in vitro.

Versuche in dieser Richtung wurden bereits von *Schranz*[31]) vorgenommen. Er injizierte gesunden Menschen bis zu 20 ccm Prontosil, um nach kurzer Zeit das Blut in Schottmüller - Venülen zu entnehmen. Nach Beimpfung mit hämolytischen Streptokokken konnte er keine Entwicklungshemmung beobachten. In einer mit Prontosil verdünnten Bouillon, die *Schranz* mit Streptokokken beimpfte, zeigte sich ebenfalls keine Wachstumshemmung. Aus diesen Versuchen glaubte *Schranz* schließen zu können, daß die Prontosilwirkung eine ausschließlich indirekte sei.

Ich knüpfte an die Versuche von *Schranz* an und untersuchte das Prontosil zunächst auf seine keimtötende oder entwicklungshemmende Kraft in vitro. Zu diesem Zwecke stellte ich mir 25 proz. Prontosil-Agarnährböden und 10 proz. Prontosil-Blutagarnährböden her. Als Kontrolle verwendete ich einen Blutagar- und einen gewöhnlichen Agarnährboden. Nach Beimpfung der vier verschiedenen Nährböden mit hämolytischen Streptokokken eines Stammes kam es weder auf den 25 proz. Prontosil-Agarplatten, noch auf den 10 proz. Prontosil - Blutagarplatten zu einer Einschränkung des Wachstums. Auffallend war, daß die Streptokokken auf den Prontosil-Nährböden sogar üppiger wuchsen als auf den gewöhnlichen Agarplatten, auf denen sie nur sehr zarte Kolonien bildeten. Weiter kam es auf den Prontosil - Blutagarnährböden zu einer Aufhebung der Hämolysebildung, die jedoch nach Weiterimpfung auf normale Blutagarplatten wieder auftrat.

Damit komme ich zu demselben Ergebnis wie *Schranz*[3]): Eine „chemotherapeutische" Wirkung des Prontosils, die als Abtötung oder Entwicklungshemmung zu erkennen wäre, ist in vitro nicht zu beobachten.

Durch die verlorengegangene Hämolysebildung auf den 10 proz. Prontosil - Blutagarplatten wurde ich auf die Möglichkeit hinge-

wiesen, daß eine direkte „chemotherapeutische“ Wirkung des Prontosils in einer Virulenzabschwächung der Streptokokken zum Ausdruck kommen könnte; denn ohne Zweifel besteht zwischen Pathogenität und Hämolysebildung ein Zusammenhang, wenn auch über schwere Allgemeininfektionen durch anhämolytische Streptokokken berichtet wird.

Um die Frage zu klären, ob die auf den Prontosil-Nährböden gewachsenen Streptokokken in ihrer Virulenz beeinträchtigt werden, infizierte ich 40 Mäuse mit einem hochvirulenten Streptokokkenstamm, der auf den oben beschriebenen vier verschieden behandelten Nährböden gewachsen war. Zur Herstellung der Streptokokken-Aufschwemmung wandte ich folgendes Verfahren an:

In je 2 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung verrieb ich vier volle Ösen des auf den verschiedenen Nährböden gewachsenen Streptokokkenstammes. Von dieser Aufschwemmung erhielt jede Maus 0,2 ccm intraperitoneal injiziert. Normalerweise mußten die Mäuse innerhalb der nächsten 24 bis 48 Stunden eingehen. Von den 20 Mäusen, die mit einer Streptokokken - Aufschwemmung von dem gewöhnlichen Agarnährboden und dem Blutagarnährboden infiziert waren, starben die meisten schon innerhalb von 12 Stunden. Dagegen riefen die in gleicher Weise hergestellten Aufschwemmungen von den mit Prontosil behandelten Nährböden erst nach 24 Stunden Krankheitserscheinungen hervor. Nach Weiterzüchten desselben Streptokokkenstammes auf nur prontosilhaltigen Nährböden konnte auch nach dreimaliger Überimpfung keine weitere Abschwächung der Virulenz beobachtet werden. (Tabelle II und III.)

Tabelle II. (Erster Versuch)

Virulenzabschwächungsprüfung nach einmaliger Passage über Prontosil-Nährböden

	12	24	2×24	3×24	4×24 Std.
10 Tiere Blutagar	k k +++ +++++	++			
10 Tiere gew. Agar	k k k++ +++++	+++			
10 Tiere Prontosil-agar	m m m m m m k k k k	m m m m m m k+ ++	m m m m m+++	m m k k k	m k++ k
10 Tiere Prontosil-Blutagar	m m m m m m k k k k	m m m m m m k k ++	m m m m m k++	m m m m k+	m m++ +

Zeichen: m munter; k krank; + tot.
Nach 6mal 24 Stunden waren sämtliche Tiere gestorben.

Zu bemerken ist, daß die auf den Prontosil-Nährböden gewachsenen Kolonien durch Aufnahme des Prontosilfarbstoffes eine rosarote Farbe annahmen. Daher kann das Ergebnis dieses Versuches, das zunächst zu der Annahme berechtigt, Prontosil übe eine direkte virulenzabschwächende Wirkung auf Streptokokken aus, nur mit Vorbehalt gewertet werden. Denn es besteht die Möglichkeit, daß der von den Streptokokkenkolonien aufgenommene Prontosilfarbstoff im Organismus eine wesentliche Reizkörperwirkung auslöst, die durch Mobilisierung der Abwehrkräfte die Infektiosität der Streptokokken hemmt.

Tabelle III. (Zweiter Versuch)

Virulenzabschwächungsprüfung nach dreimaliger Passage über Prontosil-Nährböden

	12	24	2×24	3×24	4×24 Std.
15 Tiere Blutagar	m m m m m k k k k k k + + + +	k k k + + + + + + +	+ + +		
15 Tiere gew. Agar	m m m m m k k k + + + + + +	k k k k k + + +	k k k + +	+ + +	
15 Tiere Prontosil-Agar	m m m m m m m m m m m m m m m	m m m m m m m m m m m m m k k	m m m m m m m m m m m m + +	m m m m m m m m m k k +	m m m k k k k k k + +
15 Tiere Prontosil-Blutagar	m m m m m m m m m m m m m m m	m m m m m m m m m m m m m m m	m m m m m m m m m m m m m k	m m m m m m m m m k k k +	m m m k k k k k + + + + +

Zeichen: m munter; k krank; + tot.
Nach 6mal 24 Stunden waren sämtliche Tiere gestorben.

Rückschlüsse auf eine alleinige virulenzabschwächende Wirkung des Prontosils lassen sich nach dem oben Gesagten nicht ziehen. Vielmehr ist auf Grund der vorher beschriebenen Entmilzungsversuche anzunehmen, daß eine „chemotherapeutische" Wirksamkeit des Prontosils auf Streptokokken erst voll zur Entfaltung kommt, wenn die virulenzabschwächende Kraft, des Prontosils von dem natürlichen Schutzapparat des Körpers im Kampf gegen den eingedrungenen Erreger unterstützt wird. Möglicherweise kommt es dabei unter dem Einfluß des reticulo-endothelialen Systems zu einer Umwandlung des in vitro inaktiven Prontosils zu einer in vivo hochbakteriziden Verbindung.

Die günstigen Berichte über Heilerfolge bei schweren Pneumonien mit Prontosil veranlaßten mich, die Prontosilwirkung auch auf Pneumokokken im Tierversuch zu erproben. Von einem hochvirulenten Pneumokokkenstamm stellte ich mir eine Aufschwemmung her, die, intraperitoneal injiziert, Mäuse spätestens innerhalb von zweimal 24 Stunden tötete. Gleich nach der Infektion injizierte ich den Tieren 1,5 ccm einer 0,25 proz. Prontosillösung intraperitoneal. Bei dem ersten Versuch schien eine gewisse Wirkung unverkennbar. In zwei weiteren Kontrollversuchen starben sämtliche Tiere innerhalb von zweimal 24 Stunden. Im Herzblut der verendeten Tiere wurden jedesmal Pneumokokken nachgewiesen. Eine nachweisbare Prontosilwirkung auf Pneumokokkenerkrankungen ließ sich danach im Tierversuch nicht erbringen. (Siehe Tabelle IV und V.)

Tabelle IV

Erster Pneumokokkenversuch

	12	24	2×24	3×24	4×24 Std.
10 Kontrolltiere m. m. Pneumok. infiz.	m k k k + + + + + +	k + + +	+		
10 Tiere mit Pneumokokken infiz. + 1,5 ccm Pront.	m m m m k k k k k +	m m k k k k k + +	m m + + + + +	m m	+ +

Zeichen: m munter; k krank; + tot.

Tabelle V

Zweiter Pneumokokkenversuch

	12	24	2×24	3×24	4×24 Std.
10 Kontrolltiere m. Pneumok. infiz.	k k k + + + + + + +	k k +	+ +		
10 Tiere mit Pneumokokken infiz. + 1,5 ccm Pront.	m k k k k + + + + +	k + + + +	+		

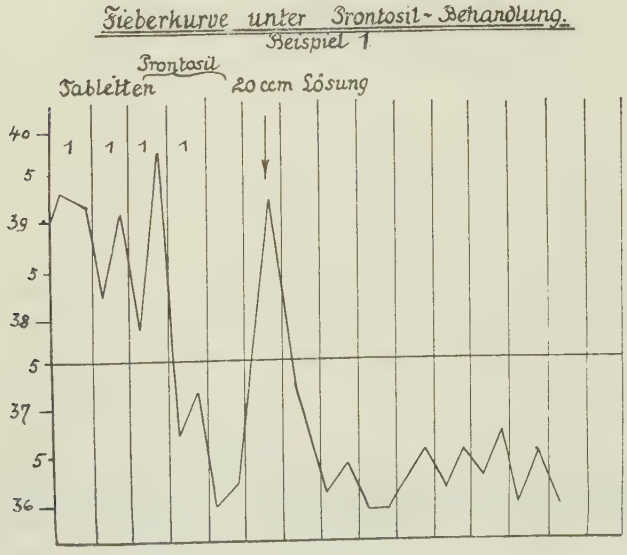
Zeichen: m munter; k krank; + tot.

Anhang

Während einer zehnmonatigen Tätigkeit am Landkrankenhaus in Arolsen hatte ich Gelegenheit, an zahlreichen Fällen von Strepto- und Staphylokokkenerkrankungen die Prontosilwirkung auch am Menschen zu prüfen. Selbst in Dosen von 60 ccm intravenös, mehrere Tage hintereinander verabfolgt, wurde Prontosil glänzend vertragen. Allgemein- oder Herdreaktionen, wie sie in zwei Fällen von *Recknagel*[2]) beschrieben werden, konnte ich nicht beobachten. Ganz auffallend waren die Heilerfolge bei den Erkrankungen, denen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken zugrunde lagen, dagegen konnte ich bei Staphylokokkenerkrankungen des Menschen keinerlei therapeutischen Effekt beobachten. Fälle von Erysipel, einfacher Angina, eitriger Zystitis und Scharlachangina kamen nach Verabreichung des Mittels überraschend schnell zur Abheilung. Zwei Fälle möchte ich besonders hervorheben:

1. 49jährige Patientin, seit drei Wochen wegen eines Furunkels des äußeren linken Gehörganges in ärztlicher Behandlung, ohne dabei in ihrem Allgemeinbefinden besonders beeinträchtigt gewesen zu sein. Ein Tag vor der Aufnahme, wenige Stunden nach Manipulation am erkrankten

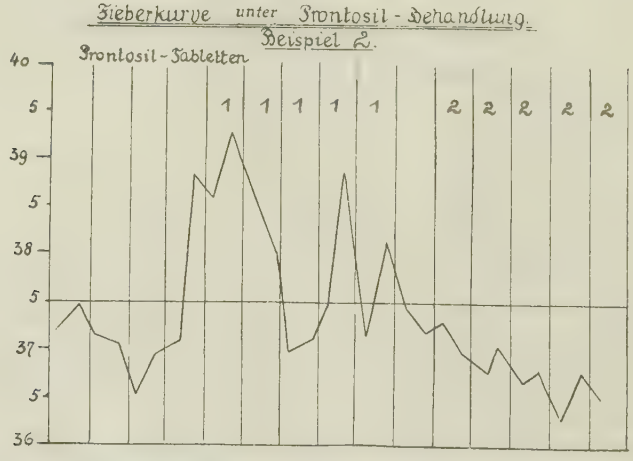
(Abb. 2)



Ohr, Auftreten von Schüttelfrost, hoher Temperatur und Erbrechen. Bei der Aufnahme findet sich am linken äußeren Gehörgang ein Infiltrat, dessen Umgebung stark geschwollen und gerötet ist. Davon ausgehend eine zur Stirn ziehende flammend rote Verfärbung der Haut. Der Zustand der Patientin macht den Eindruck einer schweren septischen Allgemeinerkrankung. Die Patientin ist teilweise benommen, der Puls ist klein und weich. Temperatur: 39,4°. Nach viertägiger Verabreichung von je einer Tablette 0,3 Prontosil Abfall der Temperatur zur Norm, auffallende Besserung des Allgemeinbefindens und Abblasen des Erysipels. Nach Weglassen von Prontosil am nächsten Tag erneuter Temperaturanstieg auf 39,2°. Nach intramuskulärer Injektion von 20 ccm einer 0,25 proz. Prontosillösung tritt schnelle Entfieberung ein, die lokalen Symptome klingen rasch ab, der Puls ist wieder kräftig und gut gefüllt. Patientin selbst fühlt sich auffallend wohl und wird einige Tage später als geheilt nach Hause entlassen. (Siehe Abb. 2.)

2. 20jähriger Zimmermann wird zwei Stunden nach einem Sturz vom Baugerüst in das Krankenhaus eingeliefert. Er kann sich an den Hergang des Unfalls nicht erinnern, gibt nur an, kurze Zeit nach demselben aus Mund, Nase und rechtem Ohr geblutet zu haben.. — 16. 7. Aufnahmebefund: Außer Klagen über starke Kopfschmerzen relativ gutes Allgemeinbefinden, zeitlich und örtlich gut orientiert, in beiden Nasenöffnungen und im rechten äußeren Gehörgang findet sich eingetrocknetes Blut. Es besteht mäßiger Druckpuls und leichte Stauungspapille. Temperatur: 37,5°, Urin: o. B. Die Röntgenaufnahme des Schädels läßt mit Bestimmtheit keine Frakturlinie erkennen — 20. 7. Patient wird sehr unruhig, macht teilweise einen benommenen Eindruck, klagt über Schwächegefühl

(Abb. 3)



in den Beinen und über äußerst starke Kopfschmerzen. Der Kopf wird nach hinten gehalten, das Kernigsche Symptom ist stark positiv. Temperatur: 39,2°. Zysternenpunktion ergibt trüben, gelblichen Liquor, in dem bakteriologisch hämolytische Streptokokken nachgewiesen

werden. Nach Verabreichung von je einer Tablette 0,3 Prontosil an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Absinken der Temperatur auf 37°, zusehende Besserung des Allgemeinbefindens. Nackensteifigkeit und Kernigsches Symptom sind nur noch angedeutet. Eine erneute Zysternenpunktion ergibt fast klaren Liquor, in dem keine hämolytischen Streptokokken mehr nachgewiesen werden. Auch weiterhin bleibt die Temperatur niedrig, es bestehen lediglich Klagen über leichte Kopfschmerzen. Erst nach völligem Verschwinden aller meningitischen Symptome wird das Prontosil abgesetzt. Wegen öfters auftretender leichter Schwindelanfälle bleibt der Kranke noch längere Zeit in stationärer Behandlung. (Siehe Abb. 3.)

Zusammenfassung

I. Es wird versucht, die Wirkungsweise von Prontosil tierexperimentell und in vitro zu erklären.
   1. Mit dem *Wrightschen* Bakterizidieverfahren läßt sich an gesunden Kaninchen keine Erhöhung der keimtötenden Kraft des Blutes nach Prontosilgaben beobachten und daher kein Beweis für eine indirekte Wirkung des Prontosils erbringen.
   2. Bei entmilzten Mäusen, die mit hochvirulenten hämolytischen Streptokokken infiziert wurden, tritt nach Prontosilbehandlung eine erhebliche Abschwächung der Prontosilheilwirkung als Zeichen der Mitbeteiligung des reticulo-endothelialen Systems ein.
   3. Auf Prontosil-Nährböden wachsende hämolytische Streptokokken erleiden keine Einbuße in ihrer Entwicklung. Auf Prontosil-Blutagarnährböden geht die Hämolysebildung von Streptokokken verloren.
   4. Die Mäuse-Pathogenität von hämolytischen Streptokokken wird nach Wachstum auf Prontosil-Nährböden herabgesetzt. Die Wirkung des von den Streptokokken aufgenommenen Prontosilfarbstoffes muß bei der Wertung des Versuches weitgehend berücksichtigt werden.
   5. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist anzunehmen, daß eine volle Prontosilheilwirkung, die den Erreger unmittelbar angreift, nur unter stärkster Mitbeteiligung des reticulo-endothelialen Abwehrapparates zustandekommt.

II. Bei Mäusen, die mit einer Pneumokokken-Aufschwemmung intraperitoneal infiziert wurden, ließ sich eine Prontosilwirkung nicht nachweisen.

III. (Anhang). Es werden zwei Fälle von Streptokokkenerkrankungen des Menschen angeführt, die nach Prontosilbehandlung schnell zur Ausheilung kamen.

Literatur

1. *Domagk:* Ein Beitrag zur Chemotherapie bakterieller Infektionen. D. M. W. Nr. 7 (1935).
2. *Recknagel:* Erfahrungen mit Prontosil. M. M. W. Nr. 18, S. 704 (1935).
3. *Schranz:* Zur Sepsisbehandlung mit Prontosil. M. M. W. N. 11, S. 419 (1935).
4. *Gmelin:* Zur Chemotherapie des Erysipels im Kindesalter. M. M. W. Nr. 11, S. 419 (1935).
5. *Püschel:* Erysipelbehandlung im Säuglingsalter. Fortschr. Ther. Nr. 2, S. 96 (1935).
6. *Klee* und *H. Römer:* Prontosil bei Streptokokkenerkrankungen. D. M. W. Nr. 7, S. 253 (1935).
7. *Imhäuser:* Über die Behandlung septischer Erkrankungen mit Prontosil. Med. Klinik Nr. 9, S. 282 (1935).
8. *Anselm:* Unsere Erfahrungen mit Prontosil. D. M. W. Nr. 7, S. 264 (1935).
9. *Schreus:* Chemotherapie des Erysipels und anderer Infektionen mit Prontosil. D. M. W. Nr. 7, S. 255 (1935).
10. *Pfannenstiel:* Die normale und durch unspezifische Mittel beeinflußte Serumbakterizidie gegenüber Typhusbazillen. Zeitschr. f. Immunf. Bd. 56, S. 389 (1928).
11. *Holsen:* Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Verabreichung von Vitaminpräparaten auf die bakterizide Kraft des Blutes. Zeitschr. f. Vitaminf. Bd. 1, S. 3 (1932).
12. *Bieling:* Erzeugung der Antikörper. Handb. d. path. Mikroorg. Bd. II, 1, S. 134.
13. *Prausnitz, C.* und *Meißner, G.:* Messung der Bakterizidie des menschlichen Blutes nach spezifischer und unspezifischer Vorbehandlung. Ztrbl. f. Bakter. Origbd. 94, S. 329 (1925).
14. *Prausnitz, C.:* Bakteriotherapie. Handb. d. path. Mikroorg. Bd. III, 1, S. 227.
15. *Schloßberger:* Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Handb. d. path. Mikroorg. Bd. III, 1, S. 551.
16. *Sachs:* Experimentelle spez. Diagnostik mittels Agglutination, Bakterizidie und Komplementbindung. Handb. d. path. Mikroorg. Bd. III, 1, S. 203.
17. *Beck, A.* und *Wolf, K. F.:* Die Eignung neuer Desinfektionsmittel zur Sterilisierung von Impfstoffen, unter besonderer Berücksichtigung von deren antigener Wirksamkeit. Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 130, 1. Abt. (1933).

18. *Knorr:* Bakterizidie und bakteriolytische Stoffe des Blutes. Handb. d. path. Mikroorg. Bd. II, 1, S. 669.

19. *Pribram:* Hämotoxine und Antihämotoxine der Bakterien. Handb. d. Mikroorg. Bd. II, 1, S. 575.

20. *Wolf:* Über die Bakterizidie von Blut und Serum gegenüber Staphylokokken. Zeitschr. f. Immunf. Bd. 50, S. 545 (1927).

21. *Jungeblut:* Über die Beziehung zwischen reticulo-endothelialem System und chemotherapeutischer Wirkung. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 107, S. 357 (1927).

22. *Feldt, A.* und *Schott, A.:* Die Rolle des Reticulo-Endothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 107, S. 453, (1927).

23. *Wright:* Technique of the teat and capillary glass tube. 2. edit., London 1914.

Eine Übersetzung der 1. Auflage ist 1921 erschienen: Technik von Gummisaugkappe und Glaskapillare. Jena (Gustav Fischer).

Zum Schlusse meiner Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. *Pfannenstiel* für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank aus. Herrn Dr. med. *Wagner,* Chefarzt des Landkrankenhauses Arolsen, danke ich für die Überlassung der Krankenblätter.

Lebenslauf

Als Sohn des Arztes Dr. med. *Ulrich Bosse* wurde ich am 23. Januar 1909 in Kropp (Kreis Schleswig), geboren. 1912 verlegte mein Vater seinen Wohnsitz von Kropp nach Meseritz-Obrawalde (Grenzmark Posen-Westpreußen). Daselbst besuchte ich Vorschule und Gymnasium. Nach bestandener Reifeprüfung Ostern 1928 diente ich als Seekadett 8 Monate bei der deutschen Reichsmarine. Im Winter-Semester 1928/29 begann ich mein medizinisches Studium. Die vorklinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten Königsberg und Innsbruck. Am 22. November 1931 bestand ich in Königsberg die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Studien habe ich im Winter-Semester 1931/32 in Königsberg begonnen und in Innsbruck und Marburg fortgesetzt. Am 10. Juli 1934 bestand ich in Marburg die ärztliche Prüfung. Während meines Praktischen Jahres war ich an der Universitäts-Frauenklinik Marburg, dem Hygienischen Universitäts-Institut Marburg und am Allgemeinen Landkrankenhaus in Arolsen (Waldeck), tätig. Die Approbation als Arzt wurde mir am 1. August 1935 erteilt.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Königsberg: Alverdes, Heiß, Kaiserling, Kaufmann, Köhler, Metz, Müller, Paneth, Weiß.

In Innsbruck: Brücke, Haberlandt, Jarisch, Just, Krainz, Lang, Mayer, Ranzi, Schumacher, Seefelder, Sieglbauer, Staunig, Steyrer, Zacherl.

In Marburg: Baur, Böminghaus, Eimer, Freudenberg, Grüter, Göppert, Hildebrand, Klapp, Klewitz, Kehrer, Kretschmer, Naujocks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.